

Le Directeur Général

Saint-Denis, le 30 novembre 2006

Lettre aux professionnels de santé

Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit

Information destinée aux néonatologistes, pharmaciens et pédiatres d'hôpitaux

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations importantes de pharmacovigilance et vous informer des récentes modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités injectables à base de ceftriaxone.

La ceftriaxone est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 3e génération.

En 1996, des accidents graves chez des prématurés ou des nouveau-nés traités de façon concomitante par de la ceftriaxone en intraveineuse et du gluconate de calcium ont été notifiés en France. Ces accidents étaient liés à la formation d'un précipité cristallin dans la tubulure et/ou le parenchyme pulmonaire ou rénal. Une information avait alors été diffusée afin de compléter les précautions d'emploi existantes dans les RCP pour éviter tout risque d'incompatibilité physico-chimique.

En 2002, un cas de décès a été rapporté chez un nouveau-né à la suite de l'administration de gluconate de calcium et de ceftriaxone malgré des voies d'abord différentes et des heures d'injection différentes. La notification de ce cas a conduit à l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Les résultats de cette analyse ont confirmé que, du fait de son risque de précipitation avec les sels de calcium, **la ceftriaxone peut être à l'origine :**

- **d'accidents graves voire fatals chez le nouveau-né et le prématuré,**
- **de lithiases biliaires et rénales, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant.**

Les principaux facteurs de risque identifiés chez le nouveau-né résident en :

- un faible volume sanguin (80 ml/kg) favorisant les incompatibilités physico-chimiques,
- une demi-vie de la ceftriaxone trois à quatre fois plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte,
- une nécessité d'apports constants de gluconate de calcium chez le prématuré.

Au vu de ces résultats, il a été jugé nécessaire de modifier de nouveau les RCP des spécialités injectables à base de ceftriaxone (ROCEPHINE® et génériques) afin de renforcer les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Effets indésirables » et « Incompatibilités ».

Ainsi, l'Afssaps vous informe que **l'administration intraveineuse de ceftriaxone est contre-indiquée chez le prématuré jusqu'à l'âge corrigé de 41 SA et chez le nouveau-né à terme en cas d'hyperbilirubinémie ou de nécessité d'apports calciques.**
Nous vous rappelons que **la ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium. Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de perfuser la ceftriaxone sur une voie séparée et dans une période de temps pendant laquelle n'est pas perfusé le calcium même si les voies d'abord sont différentes.**

Vous trouverez en annexes les libellés des modifications introduites ou en cours d'introduction dans les RCP et la liste complète des spécialités intraveineuses à base de ceftriaxone disposant d'une autorisation de mise sur le marché.

Enfin, l'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr ou dans le livret complémentaire du dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

ANNEXE 1 : MODIFICATIONS INTRODUITES DANS LES RCP

RUBRIQUE 4.3. Contre-indications

- Prématuré jusqu'à l'âge corrigé de 41 SA (terme de naissance + semaines de vie)
- Nouveau-né à terme jusqu'à 28 jours de vie dans les cas suivants :
• Hyperbilirubinémie, du fait du risque de déplacement de la bilirubine
• Apports calciques, du fait du risque de précipitation
(cf. rubriques 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi, 4.8 Effets indésirables, 6.1 Incompatibilités)

RUBRIQUE 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

En cas de douleur de l'hypocondre droit et/ou de douleur abdominale, il est nécessaire de pratiquer une échographie à la recherche de boue biliaire ou de lithiase rénale. Le traitement doit être interrompu pour permettre la régression des signes.
NOURRISSON / ENFANT / ADULTE
La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium. Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de perfuser la ceftriaxone sur une voie séparée et dans une période de temps pendant laquelle n'est pas perfusé de calcium même si les voies d'abord sont différentes.
Dans la mesure où on ne peut éliminer un risque d'incompatibilité physique ou chimique avec d'autres médicaments que le calcium, la ceftriaxone doit être administrée seule et ne peut être mélangée qu'aux solutions et substances expressément cités sous les rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 6.1 Incompatibilités.

La ceftriaxone peut être à l'origine de lithiase rénale par précipitation de sels calciques de ceftriaxone. L'utilisation de ce produit chez des sujets ayant des antécédents de lithiase rénale ou présentant une hypercalciurie doit faire l'objet d'une appréciation de la balance bénéfice/risque.

RUBRIQUE 4.8 Effets Indésirables

D'exceptionnels accidents graves parfois fatals ont été signalés chez des prématurés ou nouveau-nés à terme ayant reçu de la ceftriaxone et un sel de calcium par voie intraveineuse. Pour certains, les voies d'abord et les moments d'administration étaient différents. Chez des prématurés décédés, des précipités de sels calciques de ceftriaxone ont été retrouvés au niveau du parenchyme pulmonaire et rénal. Le risque de précipitation est majeur chez le prématuré en raison de la faible masse sanguine (80 ml/kg) (cf. rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi, 6.1 Incompatibilités).

(…)
Manifestations hépatobiliaires : des cas d'images échographiques de boue biliaire (précipitations de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire et les voies biliaires) ont été signalées. Rarement ont été décrites de vraies lithiases. Ces manifestations s'associent ou non à une symptomatologie clinique et doivent entraîner l'arrêt du traitement. La modification du bilan hépatique est plus rare.
(…)
D'exceptionnels cas de précipitations rénales de sels calciques de ceftriaxone ont été rapportés, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant, traités par de fortes doses journalières (par exemple 80mg/kg/j), et pouvant présenter d'autres facteurs de risque (par exemple restriction hydrique, alitement…). Cet effet peut être symptomatique ou asymptomatique, peut entraîner une insuffisance rénale et nécessite l'arrêt du traitement.

RUBRIQUE 6.1 Incompatibilités

PREMATURÉS ET NOUVEAU-NÉS
Des précipitations de ceftriaxone sous forme de sels de calcium ont été observées avec des solutions injectables contenant du calcium, tout particulièrement chez les prématurés et les nouveau-nés à terme (cf. rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi, 4.8 Effets indésirables).

NOURRISSON / ENFANT / ADULTE
La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment :

- Ringer lactates : Hartmann B21, Glucosé B39
- Polyioniques B46, B66
- Plasmalytes B27, B22
- Compensal B45…

La ceftriaxone sodique est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.

RUBRIQUE 6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.

ANNEXE 2
LISTE DES SPECIALITÉS A BASE DE CEFTRIAXONE ADMINISTRÉES PAR VOIE INTRAVEINEUSE :

CEFTRIAXONE ABBOTT®, CEFTRIAXONE AGUETTANT®, CEFTRIAXONE ARROW®, CEFTRIAXONE BIOGARAN®
CEFTRIAXONE CLL PHARMA®, CEFTRIAXONE DAKOTA PHARM®, CEFTRIAXONE EG®, CEFTRIAXONE G GAM®
CEFTRIAXONE GONNON®, CEFTRIAXONE IVAX®, CEFTRIAXONE KABI®, CEFTRIAXONE MEDIFA K24®
CEFTRIAXONE MERCK®, CEFTRIAXONE PANPHARMA®, CEFTRIAXONE QUALIMED®, CEFTRIAXONE RATIOPHARM®
CEFTRIAXONE RPG®, CEFTRIAXONE SANDOZ®, CEFTRIAXONE SET®, CEFTRIAXONE SUBSTIPHARM®
CEFTRIAXONE TEVA®, CEFTRIAXONE WINTHROP®, INTRACEF®, ROCEPHINE®, TRIACEFAN®, TRIXOCEF®